MD 3144 G2 2006.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3144 (13) G2

(51) Int. Cl.: *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2006 0112 **(22) Data depozit:** 2006.04.03	**(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:** 2006.09.30, BOPI nr. 9/2006
(71) Solicitant: MORDVINOV Ghenadie, MD **(72) Inventator:** MORDVINOV Ghenadie, MD **(73) Titular:** MORDVINOV Ghenadie, MD	

(54) Remediu pentru tratamentul artritei reumatoide

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină şi este destinată tratamentului bolnavilor cu afecțiuni reumatoide.

Remediul propus conține imunoglobulină G umană modificată fragmentată, un preparat nesteroid antiinflamator, cum ar fi diclofenac, dimetilsulfoxid şi apă, în următorul raport al constituentelor, mg/ml:

Imunoglobulină G	2,2…3,5

2

preparat nesteroid antiinflamator	0,006…0,018
dimetilsulfoxid	300… 500
apă	restul.

Este un remediu pentru aplicare locală, care prezintă în acelaşi timp efecte antiinflamatoare şi de inhibare specifică a factorului reumatoid.

Revendicări: 2

MD 3144 G2 2006.09.30

Descriere:

Invenţia se referă la medicină şi este destinată tratamentului bolnavilor cu afecţiuni reumatoide.

Este cunoscut remediul pentru tratamentul artritei reumatoide, care conţine imunoglobulină G umană agregată termic. Acest remediu se administrează subcutanat în formă de soluţie apoasă de 10% [1].

Dezavantajul acestui remediu constă în faptul că în afară de acţiunea de inhibare a sintezei factorului reumatoid, el nu elimină alte simptome ale artritei reumatoide, cum ar fi reacţia inflamatoare, din care motiv administrarea acestui remediu este de obicei combinată cu aplicarea locală a altor preparate antiinflamatorii. Un alt dezavantaj este forma de administrare a remediului, în formă de injecţie subcutanată, care necesită deseori asistenţa unui lucrător medical, pacientul nefiind în stare singur să efectueze seria de tratament.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenţie este crearea unui remediu pentru tratamentul specific al artritei reumatoide, care posedă atât o acţiune inflamatoare, cât şi o acţiune specifică de inhibare a sintezei factorului reumatoid şi care poate fi aplicat prin metode neinvazive.

Invenţia înlătură dezavantajele susmenţionate prin aceea că se propune un remediu pentru tratamentul artritei reumatoide, care conţine imunoglobulină G umană modificată fragmentată, un preparat nesteroid antiinflamator, cum ar fi diclofenac, dimetilsulfoxid şi apă, în următorul raport al constituentelor, mg/ml:

Imunoglobulină G	2,2…3,5
preparat nesteroid antiinflamator	0,006…0,018
dimetilsulfoxid	300… 500
apă	restul.

Este cunoscut faptul că factorul reumatoid reprezintă o imunoglobulină a serului sanguin uman, de regulă, din clasa IgM, care reacţionează cu anumiţi receptori situaţi pe fragmentele Fc ale imunoglobulinelor clasei IgG. Astfel, factorul reumatoid reprezintă un anticorp contra propriilor imunoglobuline G. Factorul reumatoid reacţionează cu imunoglobulina G, formând nişte complecşi, care produc schimbări patologice în capilare, activizează procesele inflamatorii, manifestând efectele chimice ale afecţiunilor reumatoide. Este cunoscut faptul că introducerea în organism a unui antigen suprimă sinteza anticorpilor specifici acestui antigen. Imunoglobulina G modificată termic are capacitatea de a lega factorul reumatoid, inhibând sinteza lui. Fragmentarea imunoglobulinei G modificate termic până la dimensiunea particulelor de 10…100 KDalton permite penetrarea acestuea prin ţesutul cutanat, cu producerea aceloraşi efecte ca şi la administrarea injectabilă a imunoglobulinei G. Dimetilsulfoxidul şi preparatele antiinflamatorii dizolvate în ea posedă o acţiune antiinflamatoare locală şi generală, care contribuie la reducerea manifestărilor clinice ale artritei reumatoide. Astfel, pentru prima dată se propune un remediu pentru aplicare locală, care prezintă totodată efecte antiinflamatorii, precum şi efecte de îmbibare specifică a factorului reumatoid, fapt ce lichidează cauza apariţiei simptomelor artritei reumatoide.

Proprietatea imunoglobulinei G fragmentate de a penetra ţesutul cutanat intact s-a demonstrat prin experimentări efectuate pe iepuri.

Până la începutul experimentărilor de la fiecare iepure s-a prelevat sânge în cantitate de 4 ml, serul obţinut se păstra în frigider. Pe o porţiune de piele epilată s-a aplicat imunoglobulina G modificată termic, fragmentată, dizolvată în dimetilsulfoxid, pentru o oră timp de 5 zile. La 16 zile s-a prelevat din nou sângele de la iepuri, serurile obţinute au fost cercetate la titrul de anticorpi la imunoglobulina G. Rezultatele testelor sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Modificarea titrului de anticorpi la imunoglobulina G umană fragmentată în serul sanguin la iepuri

Testul serologic	Până la aplicarea IgG	După
Refa-Tex	1 :8	1 :16
Refa-Cont	1 :16	1 :32
Nab-Dac	1 :4	1 :4
Waaler-Rose	0	0
Refa-Dac	0	1 :2

Rezultatele cercetărilor demonstrează că în 70% cazuri a avut loc creşterea titrului de anticorpi specifici la imunoglobulina G fragmentată, ceea ce demonstrează că aplicarea imunoglobulinei G pe ţesutul cutanat intact provoacă reacţia imunologică specifică.

Remediul revendicat se obţine în modul următor.

Imunoglobulina G umană nativă se modifică termic, după cum este descris în brevetul MD 1505 G2, publicat la 31.07.2000. După aceasta imunoglobulina G se dizolvă de 2 ori cu apă bidistilată. Masa obținută se amestecă cu dodecilsulfat de sodium şi cu ditiotretitol, apoi se fragmentează până la dimensiunea particulelor de 10…100 KDalton, după care se efectuează dializa într-o soluție-tampon fosfato-salină timp de 3 zile la temperatura camerei. La preparatul obținut se adaugă soluție de preparat nesteroid antiinflamator (de exemplu, diclofenac) şi soluție de dimetilsulfoxid. Preparatul obținut are componența revendicată în revendicarea 1 şi reprezintă un lichid puțin opac, de culoare albie. Se păstrează în fiole la temperatura de 18…22^{0}C, la păstrare îndelungată poate apărea un sediment de culoare albă. Durata păstrării este de 1 an. Preparatul din fiolă prezintă o concentrație de 30 de ori, la utilizare extemporaneu fiind dizolvat în apă bidistilată. Se aplică local în formă de aplicări, poate fi utilizat pentru electroforeză şi ionoforeză.

Remediul se utilizează în modul următor. Bandajul de tifon se udă cu remediul dizolvat, se aplică pe suprafața afectată şi se fixează cu un emplastru. Se aplică pentru o oră, de 1…2 ori pe zi, seria de tratament fiind de 2…3 săptămâni. După caz, tratamentul poate fi repetat peste 2…3 săptămâni.

Remediul a fost utilizat la tratamentul a peste 30 bolnavi cu artrita reumatoidă, eficiența tratamentului fiind testată prin reacții serologice de determinare a titrului factorului reumatoid. Tabelul de mai jos demonstrează scăderea titrului factorului reumatoid după tratamentul cu remediul propus, care s-a determinat prin intermediul mai multor teste de diagnostic.

Tabelul 2

Modificarea titrului factorului reumatoid în serul sanguin în urma utilizării remediului revendicat

Testul serologic	**Lotul experimental**		**Lotul de control**	
	Până la	După	Până la	După
Refa-Tex	1: 256	1 : 2	1:128	1:128
Refa-Cont	0	0	0	0
Nab-Dac	1:16	1 :16	1 :16	1 :16
Vaaler-Rose	1 : 8	1: 2	1 : 8	1 : 8
Refa-Dac	1 : 8	0	1 : 8	1 : 8

Peste 1,5 luni au fost efectuate testări repetate, pentru verificarea păstrării efectului după tratament. Rezultatele testelor s-au menținut la aceleaşi niveluri care sunt indicate în tabelul de mai sus.

Datele prezentate ne demonstrează cert eficiența remediului revendicat, atât la nivel de diminuare a manifestărilor clinice ale artritei reumatoide, cât şi la nivel de acțiune specifică de inhibare a producerii factorului reumatoid de către celulele sistemului imun uman. Mai mult, remediul este practic inofensiv, nu a fost înregistrată nici o reacție adversă la nici un pacient.

Exemplu. Bolnava M., 56 ani, suferă de artrită reumatoidă timp de 12 ani, cu artralgie pronunțată. Reacțiile serologice demonstrau prezența factorului reumatoid, cu titrul de 1:32 (determinat cu ajutorul antigenului-test Refa-Dac, ce conține imunoglobulina G umană agregată şi imunoglobulina G de iepure orientată în spațiu – РТМД 13-15796482-013-96).

După aplicarea locală în regiunea articulațiilor afectate, în particular ale genunchiului, a remediului conform invenției, de 2 ori pe zi timp de 3 săptămâni, reacția serologică repetată a demonstrat un titru de 1:8, fără a fi administrate alte preparate antireumatoidale specifice. Testările repetate peste 2 luni au demonstrat menținerea titrului la acelaşi nivel, bolnava semnalând o remisiune deplină.

Rezumând cele expuse, remediul propus extinde semnificativ gama preparatelor antireumatoidale de uz extern, care manifestă o acțiune specifică direcționată la inhibarea sintezei factorului reumatoid.

(57) Revendicări:

1. Remediu pentru tratamentul artritei reumatoide, care include imunoglobulină G umană modificată termic, **caracterizat prin aceea că** imunoglobulina G este fragmentată şi remediul conţine suplimentar un preparat nesteroid antiinflamator şi dimetilsulfoxid, în următorul raport al constituentelor, mg/ml:

imunoglobulină G	2,2…3,5
preparat nesteroid antiinflamator	0,006…0,018
dimetilsulfoxid	300… 500
apă	restul.

2. Remediu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** preparatul nesteroid antiinflamator este diclofenacul.

(56) Referinţe bibliografice:

1. MD 1505 G2 31.07.2000

Director Departament: JOVMIR Tudor

Examinator: BORDEIANU Rita

Redactor: UNGUREANU Mihail

Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală
str. Andrei Doga, nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chişinău, Republica Moldova

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2006 0112 (22) Data depozit: 2006.04.03	(85) Data fazei naţionale PCT: (86) Cerere internaţională PCT:

Prioritatea invocată :
(31) nr.: 32) data : 33) ţara :
(51) : **Int.Cl:** ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
Alţi indici de clasificare:
Titlul : Remediu pentru tratamentul artritei reumatoide
(71) Solicitantul : MORDVINOV Ghenadie, MD
Termeni caracteristici : imunoglobulina G, artrită reumatoidă

I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării şi indici de clasificare Int. Cl.[8]

(MD, EA, SU, inclusiv şi colecţia „nepublică")

II. Documente considerate ca relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	EP0448075 Immunoglobulin G and process for the production thereof	1,2
A	Method and materials for treatment of rheumatoid arthritis	1, 2
A	MD 1226 G2 31.10. 1999	1, 2
A	MD 948 G2 05.11. 1997	1, 2
A	MD 672 G2 31.07.1997	1,2
A	MD 1505 G2 31.07.2001	1,2

☐ **Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II**	☐ **Informaţia referitoare la brevete paralele se anexează**
*** categoriile speciale ale documentelor consultate:**	**P** - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorităţii invocate
A - document care defineşte stadiul anterior general	**T -** document publicat după data de depozit sau a priorităţii invocate, care nu aparţine stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidenţa principiul sau teoria care conţine baza invenţiei
E - document anterior dar publicat la data de depozit naţional reglementar sau după aceasta data	**X** - document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuţie data priorităţii invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	**Y** - document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceiaşi natură, aceasta combinaţie fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă	**&** - document care face parte din aceiaşi familie de documente

Data finalizării documentării 21.06.2006

Examinatorul, BORDEIANU Rita

ANEXĂ

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate in raport	Data publicării	**Brevete paralele**	Data publicării
1	2	**3**	4